

Requested Patent: WO8703814A1
Title: ;
Abstracted Patent: DE3545260 ;
Publication Date: 1987-06-25 ;
Inventor(s): SCHREZENMEIR JUERGEN DR MED (DE) ;
Applicant(s): SCHREZENMEIR JUERGEN DR MED ;
Application Number: DE19853545260 19851220 ;
Priority Number(s): DE19853545260 19851220 ;
IPC Classification: A61M5/16 ;
Equivalents: AU6845487, EP0252101 (WO8703814), B1 ;

ABSTRACT:

The device as described comprises a metering apparatus for measuring or displaying the optimum quantity of insuline. With this device it is possible to measure one or several levels of sugar in the blood, to compare these levels with the prescribed levels and correspondingly control the metering apparatus or the display. In addition, the inputted measurement values and also the insuline quantities administered are, after storage over a certain period, compared with one another and/or evaluated by a computer.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61M 5/14, A61F 2/02		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 03814 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1987 (02.07.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE86/00529 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Dezember 1986 (20.12.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 45 260.9 (32) Prioritätsdatum: 20. Dezember 1985 (20.12.85) (33) Prioritätsland: DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: SCHREZENMEIER, Jürgen (DE/DE); Backhaushohl 24, D-6500 Mainz (DE). (74) Anwalt: PÖHNER, Wilfried; Kaiserstr. 27, Postfach 63 23, D-8700 Würzburg 1 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent),		US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: DEVICE FOR CONTINUOUS OR DISCONTINUOUS ADMINISTRATION OF INSULINE TO THE HUMAN BODY (54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR KONTINUIERLICHEN ODER DISKONTINUIERLICHEN VERABREICHUNG VON INSULIN IN DEN MENSCHLICHEN KÖRPER (57) Abstract The device as described comprises a metering apparatus for measuring or displaying the optimum quantity of insulin. With this device it is possible to measure one or several levels of sugar in the blood, to compare these levels with the prescribed levels and correspondingly control the metering apparatus or the display. In addition, the inputted measurement values and also the insuline quantities administered are, after storage over a certain period, compared with one another and/or evaluated by a computer. (57) Zusammenfassung Vorrichtung zur insbesondere diskontinuierlichen Verabreichung von Insulin in den menschlichen Körper mit einer Dosiereinrichtung zur Bemessung oder einer Anzeige zur Angabe der optimalen Menge an Insulin. Die Vorrichtung ermöglicht die Messung eines oder mehrerer Blutzuckerwerte, vergleicht diese mit den Soll-Werten und steuert entsprechend die Dosiereinrichtung oder die Anzeige. Zusätzlich können die eingegebenen Messwerte und auch verabreichten Insulinmengen gespeichert über eine längere Zeit miteinander verglichen und/oder durch einen Rechner ausgewertet werden.			

S MD 0180192

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich	FR Frankreich	MR Mauritien
AU Australien	GA Gabun	MW Malawi
BB Barbados	GB Vereinigtes Königreich	NL Niederlande
BE Belgien	HU Ungarn	NO Norwegen
BG Bulgarien	IT Italien	RO Rumänien
BJ Benin	JP Japan	SD Sudan
BR Brasilien	KP Demokratische Volksrepublik Korea	SE Schweden
CF Zentrale Afrikanische Republik	KR Republik Korea	SN Senegal
CG Kongo	LJ Liechtenstein	SU Soviet Union
CH Schweiz	LK Sri Lanka	TD Tschad
CM Kamerun	LU Luxemburg	TG Togo
DE Deutschland, Bundesrepublik	MC Monaco	US Vereinigte Staaten von Amerika
DK Dänemark	MG Madagaskar	
FI Finnland	ML Mali	

- 1 -

5 Vorrichtung zur kontinuierlichen oder diskonti-
nuierlichen Verabreichung von Insulin in den
menschlichen Körper

10 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur
insbesondere diskontinuierlichen Verabrei-
chung von Insulin in den menschlichen Kör-
per mit einer Dosiereinrichtung zur Bemessung
15 oder einer Anzeige zur Angabe der optimalen
Menge an Insulin.

Weit verbreitet und deshalb allgemein bekannt
ist die Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus),
20 bei welcher das Hormon der Bauchspeicheldrüse,
das Insulin, überhaupt nicht oder nicht in aus-
reichender Menge produziert wird.
Steht das Insulin nicht in ausreichender Menge
zur Verfügung wird der mit der Nahrung zuge-
25 führte Zucker nicht verbrannt, so daß die Zuk-
kerkonzentration im Blut ansteigt und der über-
schüssige Blutzucker mit dem Harn ausgeschieden
wird. Zur Therapie werden dem Diabetiker die
fehlenden Mengen an Insulin entweder kontinuier-
30 lich durch Infusion oder aber auch diskontinuier-
lich durch Injektionen zugeführt, wobei man die
exakt fehlende Menge zu verabreichen bemüht ist,
was an Hand des Blutzuckerspiegels nachgeprüft
und überwacht werden kann. Eine zu geringe In-
35 sulindosis ist ebenso unerwünscht wie eine zu
hohe verabreichte Menge, die zu gefährlichen

- 2 -

Erscheinungen ("Insulin-Schock") führen kann.
In der Praxis wird so vorgegangen, daß dem Patienten eine bestimmte Menge an Insulin verabreicht wird, welche an Hand der späteren Reaktionen, insbesondere den Abweichungen des Blutzuckerwertes von dem Ist-Wert, durch Abschätzung und damit sehr unpräzise in ihrer Dosierung geändert wird. Bei einer anderen noch praktizierten Möglichkeit wird die optimale Insulindosis einmal festgestellt und die dementsprechende Menge täglich verabreicht. Beide Methoden der Dosierung der Insulinmenge führen bereits deshalb schon zu ungenauen Ergebnissen, weil im ersten Fall die ermittelte Menge recht unpräzise ist und im zweitgenannten die sich über einen gewissen Zeitraum in aller Regel verändernde optimale Dosierung von der ursprünglich eingestellten abweicht. In nachteiliger Weise kommt hinzu, daß die benötigte Insulinmenge von Patient zu Patient unterschiedlichen und deshalb kaum vorhersagbaren Schwankungen unterworfen ist.

Hiervon ausgehend hat sich die Erfindung die Schaffung einer Vorrichtung zur Aufgabe gemacht, mit deren Hilfe eine präzise Dosierung der einzugebenden Insulinmenge möglich wird.

Gelöst wird diese Aufgabe erfindungsgemäß durch eine Vorrichtung, die ein oder mehrere Blutzuckerwerte mißt und mit den Soll-Werten vergleicht und entsprechend dem Ergebnis die Steuerung der Dosiereinrichtung oder der Anzeige erfolgt. Die vorgeschlagene Vorrichtung beinhaltet somit einen Regelkreis der einen oder mehrere Blutzuckerwerte als Ist-Werte erfaßt, mit den

Soll-Werten vergleicht und entsprechend der hierbei erhaltenen Differenz ein Steuersignal an die Dosiereinrichtung oder eine Anzeige abgibt, wodurch die optimale Menge an Insulin bemessen wird. Auf diese Weise wird es einerseits möglich den präzisen Bedarf an Insulin zu ermitteln, so daß man nicht mehr auf Abschätzung odgl. angewiesen ist, und zum anderen lassen sich auf diese Weise Schwankungen des Bedarfes erkennen und berücksichtigen. Die Vorrichtung selbst besteht im wesentlichen aus einem der Ermittlung des Blutzuckerwertes dienenden Eingang, beispielsweise dadurch, daß eine geringe Blutmenge dem Patienten entnommen und zur Messung durch den Eingang der Vorrichtung zugeführt wird, und entweder einer Anzeige oder einem Ausgang, durch den die entsprechend der Abweichung des Ist-Wertes des Blutzuckers vom Sollwert gesteuerte Insulinmenge freigesetzt wird. Die Anzeige gibt hierbei diejenige Menge an, die bei einer Injektion in die Spritze aufzuziehen ist. Obwohl grundsätzlich kontinuierlich als auch diskontinuierlicher Betrieb möglich, empfiehlt sich vorliegende Vorrichtung vor allem für diskontinuierlichen Betrieb, bei dem einerseits nur ab und zu die Blutzuckerwerte bestimmt und andererseits die hieraus hergeleitete optimale Insulinmenge in entsprechende Zeitabständen angezeigt oder zur Verfügung gestellt, die dann beispielsweise durch Injektion dem Patienten zugeführt wird. Diese Betriebsweise eignet sich in besonderer Weise für ambulante Behandlung und für die selbständige medikamentöse Versorgung durch den Patienten selbst.

In einer besonders zweckmäßigen Ausgestaltung können mehrere Blutzuckerwerte im zeitlichen Abstand gemessen, diese Meßdaten ebenso wie die bereits verabreichten Insulinmengen gespeichert und die Steuerung der Dosiereinrichtung oder Anzeige so ausgelegt werden, daß neben den Abweichungen von den Soll-Werten auch die bereits verabreichten Insulinmengen Berücksichtigung finden. Diese Ausführungsform ist auch dann von Vorteil, wenn im Zeitpunkt der Messung des Blutzuckerwertes die in den Körper bereits eingebrachten Insulinmengen immer noch wirksam sind, was bei Eingabe einer weiteren Insulindosis zu berücksichtigen ist.

Andererseits kann durch mehrere abgespeicherte Meßpunkte verfolgt werden, wie der Patient bislang auf die bereits verabreichten Insulinmengen reagiert hat, woraus sich Rückschlüsse auf das zukünftige Verhalten ziehen lassen, so daß im Wege der Extrapolation diejenige Menge bestimmbar ist, die momentan verabreicht werden muß, um im Ergebnis den Soll-Wert zu erhalten. Individuelle Verhaltensweisen der einzelnen Patienten lassen sich erkennen und im Rahmen der zukünftigen Therapie berücksichtigen.

Allgemein bekannt ist, daß die Blutzuckerwerte bei einem Diabetiker aufgrund äußerer Einflüsse ständigen Schwankungen unterworfen ist. Neben einem durch die Unterfunktion der Bauchspeicheldrüse benötigten Grundbedarf an Insulin müssen zusätzliche Mengen bei Aufnahme von Speisen zur Verbrennung der darin enthaltenen Kohlenhydrate aufgenommen werden. In der Praxis werden häufig

- 5 -

zur Deckung des Nüchternbedarfes (Basalbedarf) langwirksame Insulinmengen, für den mahlzeitbedingten Bedarf kurz wirkende Insulinmengen verabreicht. Ein Kerngedanke vorliegender Erfindung ist die Steuerung der Vorrichtung so zu wählen, daß sie den exakten Wert der Insulinmenge zur Verbrennung der durch die Speisen aufgenommenen Kohlenhydrate (COH) ermittelbar macht. Die am Tage I aufgrund der durch die Mahlzeit M aufzunehmende Insulingabe IBO (M,I) bestimmt sich durch das Produkt der in der Mahlzeit enthaltenen Kohlenhydrate = COH (M,I) sowie dem zugehörigen Insulin-Kohlenhydratäquivalent ICOHÄ (M,I). Der Wert der Kohlenhydratmenge COH(M,I) schwankt und ist in Abhängigkeit von der jeweils eingenommenen Mahlzeit einzusetzen, wobei keine grundsätzlichen Schwierigkeiten bestehen anhand der Zusammensetzung der Mahlzeit die aufgenommene Menge an Kohlenhydraten=Broteinheiten zu ermitteln. Schwierigkeiten ergeben sich jedoch insbesondere daraus, daß das Insulin-COH-Äquivalent ICOHÄ (M,I) nicht nur von Patient zu Patient großen Schwankungen unterworfen ist, sondern zudem über den Tag verteilt (Frühstück, Mittag- und Abendessen) in zyklischer Weise unterschiedliche Werte annimmt. Einer der Grundgedanken vorliegender Erfindung besteht darin, daß Insulin-COH-Äquivalent ICOHÄ (M,I) nach der im Anspruch 3 angegebenen Form zu ermitteln.

Hierbei gibt der Index M die jeweilige Mahlzeit an, also z.B. Frühstück, Mittag- oder Abendessen. In aller Regel wird bei Diabetikern die Nahrungsaufnahme nicht auf 3 sondern üblicherweise auf 5-6 Mahlzeiten pro Tag ver-

- 6 -

teilt. (M+1) bezeichnet die darauffolgende
Mahlzeit. Der Index I bezeichnet den momentan
betrachteten Tag, also ist (I-1) der Vortag.
Zunächst wird die am Vortag (I-1) zur gleichen
5 Mahlzeit M verabreichte Insulingabe IBO
(M,I-1) gespeichert. Von diesem Wert wird
die Korrektur-Insulinmenge KORI (M,I-1) sub-
trahiert, welche dem Anteil entspricht, der
in der Insulingabe enthalten ist zum Aus-
10 gleich eines aufgrund einer am Vortage (I-1)
vor der Mahlzeit M durchgeführten Blutzucker-
messung festgestellten Defizits. Der Wert
KORI (M,I-1) stellt also den Korrekturwert
dafür dar, daß noch vor Einnahme der Mahl-
15 zeit bereits ein Blutzuckerdefizit vorhanden
war.

Zu diesem, durch Subtraktion erhaltenen Er-
gebnis wird diejenige Korrekturinsulinmenge
addiert, die sich daraus ergibt, daß am Vor-
20 tag (I-1) zu Beginn der darauffolgenden
(M+1)-ten Mahlzeit aufgrund der Messung des
Blutzuckers ein Defizit festgestellt wurde.
Diese Menge stellt ein unmittelbares Maß für
die Abweichung bzw. Exaktheit und Genauig-
25 keit der zur Verbrennung der mit der M-ten
Mahlzeit eingenommenen Kohlenhydratmengen
erforderlichen Insulinmenge dar, die tatsäch-
lich erforderlich gewesen wäre. Das auf die-
sem Wege erhaltene Ergebnis wird durch die am
30 Vortage (I-1) mit der Mahlzeit M eingenommene
Broteinheitenmenge dividiert und ergibt das am
heutigen, I-ten Tage zur Mahlzeit M der der
Berechnung zugrunde zu legenden Insulin-Koh-
lenhydrat-Äquivalent an.

35

Bei der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Be-

- 7 -

rechnungsmethode finden einzig und allein die Werte des Vortages Berücksichtigung. In einer Weiterbildung ist vorgesehen, daß das gesuchte Insulin-COH-äquivalent $ICOH_A(M,I)$ am I-ten Tag zur M-ten Mahlzeit als Mittelwert berechnet wird aus mehreren davor befindlichen Tagen. Die Art und Weise der Berechnung des Mittelwertes (arithmetisch, geometrisch usw.) steht hierbei grundsätzlich frei, insbesondere können die ermittelten Werte der unmittelbar vor dem interessierenden Tag errechneten Insulin-COH-Äquivalente mit höherem Gewicht berücksichtigt werden um die von Tag zu Tag verbesserte Anpassung zu berücksichtigen und andererseits die Konvergenz zum Idealwert hin zu beschleunigen.

Die angegebene mathematische Beziehung zur Berechnung der Insulingabe bezieht sich auf die am Vortage (I-1) verabreichten Insulingaben und die entsprechenden Blutzuckermessungen. Diese Formel ist deshalb zur Bestimmung der Insulingabe bei der M-ten Mahlzeit am 1. Tag ungeeignet, so daß man entweder wie bisher auf Schätzungen angewiesen ist oder von der in Anspruch 5 angegebenen Formel ausgeht. Diese Beziehung gibt unmittelbar die Insulingabe und nicht wie bei den vorhergehenden Berechnungen das Insulin-COH-Äquivalent wieder. Als Voraussetzung benötigt die Ermittlung nach dieser Formel den vorherigen Insulin Tagesbedarf DIN, der dividiert wird durch die am gleichen Tag verzehrten Kohlenhydratmenge. Dieser den gesamten Tagesverlauf summarisch wiedergegebene Wert wird durch den Faktor

0,45 zunächst reduziert sowie um den Faktor $b(M)$ erhöht, welcher den unterschiedlichen Insulinbedarf bei jeder Mahlzeit entsprechend dem Tagesverlauf berücksichtigt. Faktor $b(M)$ beträgt beim Frühstück 1,5 beim Mittagessen 1,0 und beim Abendessen 1,2.

Dieser näherungsweise erhaltene Wert stellt von der Dimension her ein Insulin-Kohlenhydratäquivalent dar, welches noch mit der am 1. Tag zur M-ten Mahlzeit verzehrten Menge an Kohlenhydraten (in Gramm oder Broteinheiten) zu multiplizieren ist. Man erhält dann den Anteil der Insulingabe, durch die die aufgenommene Nahrung gedeckt bzw. auf sie zurückzuführen ist.

Es addiert sich die Korrekturinsulinmenge, die zu Beginn der M-ten Mahlzeit am 1. Tag aufgrund der Abweichungen des Blutzuckers vom Soll-Wert zusätzlich noch zu verabreichen ist. Damit setzt sich die zu verabreichende Insulingabe aus einem mahlzeitbezogenen, schätzungsweise ermittelten Anteil sowie einem Korrekturglied zum Abgleich des Ist- vom Soll-Wert zusammen.

Bislang bezogen sich die konkreten Berechnungen einzig auf die Ermittlung des Insulinbedarfes zur Verbrennung der durch die Mahlzeit aufgenommenen Kohlenhydrate (Gramm oder Broteinheiten). Ein zusätzlicher Anteil des Insulinbedarfes rührt her aus dem durch Unterfunktion der Bauchspeicheldrüse herrührenden Fehlbedarf. Der Nüchternbedarf wird in der Regel durch langwirkendes, der durch die Einnahmen der Speisen hervorgerufene Bedarf durch kurzwirkendes Insulin abgedeckt. Zur Bestimmung des Basalbedarfes schlägt nun die Erfindung vor, daß allein die im nüchternen Zustand erhaltenen

Blutzuckerwerte Berücksichtigung finden. Dies ist beispielsweise morgens der Fall oder bei Verabreichung von kurzwirkenden Insulingaben nach hinreichend langem Zeitabstand, so daß keinerlei Verfälschungen des Meßergebnisses mehr zu erwarten sind.

Zwar ist der Basalbedarf in erster Näherung über den gesamten Tag verlaufend in etwa konstant, so daß ein einziger Meßpunkt, z.B. morgens zur Ermittlung des gewünschten Wertes ausreichen würde. Genauere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Konstanz des Basalbedarfes über 24 Stunden verteilt nicht exakt ist sondern relativ konstante Schwankungen aufweist. So ist der Bedarf während der Nachtzeit geringer als tagsüber. In den frühen Morgenstunden jedoch am höchsten. Messungen haben gezeigt, daß der Verlauf des Nüchternbedarfes sich innerhalb 24 Stunden ändert, also Zyklen durchläuft. Die Erfindung schlägt deshalb vor, mehrere (im nüchternen Zustand) durchgeführte Blutzuckermessungen über den Tag vorzunehmen, hieraus ein Basalbedarfsprofil (=Verhältnis der Insulininfusionsraten zueinander) aufzustellen, anhand dessen dann in den zukünftigen Tagen im voraus der Insulinbedarf berechnet wird. Die Ermittlung des Profiles ist bei jedem Patienten erneut erforderlich, da es bei unterschiedlichen Patienten stark voneinander abweichen kann. Selbstverständlich erfordern die mit Beginn der Messung erhaltenen Werte eine Korrektur im Hinblick auf die bereits verabreichten und im Körper befindlichen Insulinmengen.

Die weitere Anpassung des Nüchterninsulinbedarfs erfolgt - unter Wahrung der Relation

- 10 -

der Insulininfusionsraten zueinander - durch Berücksichtigung aktuell gemessener Nüchternblutzuckerwerte.

5 Zum ermittelten Basalbedarf addiert sich dann der zur Verbrennung der Kohlenhydrate beispielsweise nach oben genannten Formel berechneter Anteil.

10 Die Ermittlung des Blutzuckerwertes erfordert stets die Entnahme sowie die Analyse einer Blutmenge. Diese Meßmethode ist aufwendig und für die ambulante Behandlung von Diabetikern nicht zufriedenstellend. Ein weiterer bedeutender Gedanke der Erfindung besteht deshalb in der Er-

15 mittlung der Blutzuckerwerte durch Messung des Urinzuckers. Dies ist deshalb möglich, weil mit Hilfe eines Umrechnungsfaktors, dem sogenannten Urin-/Blutzuckeräquivalent, ziemlich exakt aus dem Meßwert des Urinzuckers der zugehörige

20 Blutzucker rechnerisch bestimmt werden kann. Hierzu bedarf es über eine gewisse Zeit der gleichzeitigen Messung sowohl des Urin- als auch Blutzuckers, woraus sich Patientenabhängig und individuell das zur Berechnung erforderliche

25 Urin-/Blutzuckeräquivalent bestimmen läßt. Die Messung des Urinzuckers ist wesentlich einfacher, unproblematischer und kann von jedem Patienten selbst ohne weiteres vorgenommen werden. Allerdings ist diese Art der indirekten Messung des

30 Blutzuckers für geringfügig erhöhte Blutzuckerwerte nicht geeignet, da dann die Nierenschwelle noch nicht erreicht und über den Urin kein Zucker abgeschieden wird. In aller Regel wird durch den Verlauf des Blutzuckerwertes aufgrund

35 der Nahrungsaufnahme zumindest teilweise diese Schwelle überschritten, so daß sich zumindest

- 11 -

während dieser Phasen der Erfindungsgedanke realisieren läßt.

5 Weitere Möglichkeiten des Einsatzes ergeben sich bei Verwendung eines Rechners (Computer) in Zusammenhang mit der Steuerung der Dosier-
einrichtung oder der Anzeige. Dieser ist in vielfacher Hinsicht benutz- und einsetzbar. So kann das Abklingen der Wirkung von bereits
10 verabreichtem Insulin in den Rechner eingegeben werden und so in den in beliebiger Zeit darauf vorgenommenen Meßungen exakt Berücksichtigung finden.
15 Eine weitere, zusätzlich oder unabhängig davon realisierbare Möglichkeit besteht darin, den sich entsprechend dem Tag-Nachtzyklus ändernden Insulinbedarf durch eine entsprechende Programmierung einzugeben, so daß bei der Ermittlung der benötigten Insulindosis dieser Einfluß
20 Eingang findet.
Schließlich wird hierdurch noch die Möglichkeit eröffnet, bereits bekannte oder noch zu entwickelnde Formeln in den Rechner einzugeben, mit deren Hilfe an Hand der gemessenen Blutzucker-
25 werte eine weitere Verbesserung der zu ermittelnden Insulindosis möglich ist.

Neben der Aufnahme von Kohlehydraten beispielsweise durch die Nahrung ist bekannt, daß sich
30 die benötigte Insulindosis auch durch körperliche Aktivitäten ändert. Die hierdurch bedingten Einflüsse sind abschätzbar und, wie in einer Weiterbildung der Erfindung vorgesehen, mit Hilfe einer in dem Sinne auf die Steuerung der Dosierung einwirkenden Eingabe berücksichtigbar,
35 daß die abgegebene Insulindosis entsprechend er-

- 12 -

hört (und auch erniedrigt) wird. Es lassen sich
dann auf diesem Wege die durch äußere Einflüsse
auftretenden, vom üblichen Zyklus abweichenden
Änderungen des Insulinbedarfs in die Bemessung
5 der optimalen Insulindosis einbringen.

Die Erfindung stellt eine Vorrichtung zur Ver-
fügung, mit deren Hilfe eine präzise Bemessung
der vom Patienten benötigten Insulindosis mög-
10 lich wird.

15

20

25

30

35

P A T E N T A N S P R Ö C H E

=====

5

1. Vorrichtung zur insbesondere diskontinuierlichen Verabreichung von Insulin in den menschlichen Körper mit einer Dosiereinrichtung zur Bemessung oder einer Anzeige zur Angabe der optimalen Menge an Insulin, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Vorrichtung einen oder mehrere Blutzuckerwerte mißt, mit den Sollwerten vergleicht und die Dosiereinrichtung oder die Anzeige entsprechend steuert.

15

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, d a - d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß sie mehrere Blutzuckerwerte im zeitlichen Abstand mißt und ebenso wie die verabreichten Insulinmengen speichert, wobei die Steuerung der Dosiereinrichtung oder der Anzeige neben den Abweichungen von den Sollwerten auch die verabreichten Insulinmengen berücksichtigt.

20

25

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, insbesondere zur Bestimmung der Insulinmenge zur Verbrennung der aufgenommenen Kohlenhydrate, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß sich die Insulingabe $IBO(M,I)$ berechnet aus dem Produkt der bei der Mahlzeit M aufgenommenen Kohlenhydratmenge $COH(M,I)$ und dem Insulin-Kohlenhydratäquivalent $ICOHA(M,I)$,

30

35

- 14 -

welches sich für die M-te Mahlzeit am I-ten Tag ergibt aus der Formel:

$$\begin{array}{l} 5 \qquad \qquad \qquad \text{IBO}(M, I-1) - \text{KORI}(M, I-1) + \text{KORI}(M+1, I-1) \\ \text{ICOHÄ}(M, I) = \frac{\text{COH}(M, I-1)}{\text{COH}(M, I-1)} \end{array}$$

10 wobei IBO (M, I-1) die Insulingabe am Vortag zur M-ten Mahlzeit ist,
 KORI (M, I-1) die Korrekturinsulinmenge aufgrund des durch Messung des Blutzuckerwertes unmittelbar vor der M-ten Mahlzeit am Vortage ermittelten Abweichung des Blutzuckers
 15 vom Sollwert unter Verwendung eines sog. Insulin-Blutzucker-Äquivalents,
 COH (M, I-1) die Kohlenhydratmenge der zur M-ten Mahlzeit am Vortag verzehrten Speisen,
 KORI (M+1, I-1) die Korrektur-Insulinmenge, die
 20 am Vortag zu Beginn der (M+1)-Mahlzeit durch Abweichungen des Blutzuckerwertes vom Sollwert verabreicht wurde.

25 4. Vorrichtung nach Anspruch 3, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß sich der Wert des Insulin-Kohlenhydratäquivalents ICOHÄ (M, I) am I-ten Tag zur M-ten Mahlzeit als Mittelwert der M-ten Mahlzeiten mehrerer davor befindlicher Tage evtl. mit unterschied-
 30 lichem Gewicht berücksichtigt, berechnet wird.

5. Vorrichtung nach Anspruch 3 oder 4, d a - d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß sich die Insulingabe IBO (M, 1) am ersten Tag
 35 zur M-ten Mahlzeit berechnet nach der Formel:

- 15 -

0,45 DIN

$$IBO(M,1) = \frac{0,45 \text{ DIN}}{COH} \cdot b(M) \cdot COH(M,1) + KORI(M,1)$$

5

wobei DIN der tägliche Insulinbedarf an den Vortagen, COH die an den gleichen Tagen insgesamt verzehrte Kohlenhydratmenge, $b(M) = 1,5$ beim Frühstück, 1,0 zum Mittag- und 1,2 zum Abendessen, COH (M,1) ist die am ersten Tag zur M-ten Mahlzeit verzehrte Kohlenhydratmenge, KORI(M,1) die Korrekturmenge an Insulin durch Messung des Blutzuckers unmittelbar vor der M-ten Mahlzeit.

10

15

20

25

30

35

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung des aktuellen Basalbedarfs die Blutzuckerwerte im nüchternen Zustand unter Verwendung des Insulin-Blutzucker-Äquivalents quantitativ berechnet wird.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß durch mehrere über den Tag verteilte Blutzuckermessungen ein Basalbedarfsprofil erstellt wird, aufgrund dessen der zukünftige Basalbedarf ermittelt wird.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Blutzuckerwerte durch Messung des Urinzuckers mit Hilfe eines Urin-/Blutzucker-Äquivalents berechnet werden, welches durch Messung gleichzeitig von Urin- und Blutzucker patientenbezogen ermittelt ist.

- 16 -

- 5 9. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 8, g e -
k e n n z e i c h n e t d u r c h e i n e n
Rechner zur Steuerung der Dosiereinrichtung
oder der Anzeige.
- 10 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
g e k e n n z e i c h n e t d u r c h
eine auf die Steuerung der Dosiereinrichtung
oder der Anzeige wirkende Eingabe.

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 86/00529

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁴ A 61 M 5/14; A 61 F 2/02		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁴	A 61 M; A 61 F	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	FR, A, 2387659 (A.R.M.I.N.E.S) 17 November 1978 see page 6, line 2 - page 8, line 30 --	1,2,9,10
X	FR, A, 2298832 (ALBISSER et al.) 20 August 1976 see the whole document --	1,2,9,10
A	FR, A, 2557445 (SALZSIEDER et al.) 05 July 1985 --	
A	EP, A, 0040592 (RODLER) 25 November 1981 --	
A	EP, A, 0098592 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 18 January 1984 -----	
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
24 March 1987 (24.03.87)	23 April 1987 (23.04.87)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 3-8, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See PCT rule 39.1 (iv) :
methods for treatment of the human or animal body by
surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

2. ☐ Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers _____, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE 86/00529 (SA 15721)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 06/04/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2387659	17/11/78	DE-A- 2817617	26/10/78
		JP-A- 53132198	17/11/78
		US-A- 4206755	10/06/80
		GB-A- 1599241	30/09/81
FR-A- 2298832	20/08/76	DE-A- 2601893	29/07/76
		AU-A- 1032476	21/07/77
		GB-A- 1498332	18/01/78
		CA-A- 1040271	10/10/78
		JP-A- 51125993	02/11/76
		SE-A- 7600588	23/07/76
FR-A- 2557445	05/07/85	GB-A- 2153081	14/08/85
		DE-A- 3435647	11/07/85
		JP-A- 60227764	13/11/85
EP-A- 0040592	25/11/81	DE-A, C 3018641	19/06/81
		US-A- 4457751	03/07/84
EP-A- 0098592	18/01/84	EP-A- 0099508	01/02/84
		JP-A- 59008968	18/01/84
		US-A- 4515584	07/05/85
		US-A- 4636144	13/01/87
		JP-A- 59016445	27/01/84
		JP-A- 59014857	25/01/84

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE 86/00529**

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. ⁴ A 61 M 5/14; A 61 F 2/02																				
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Klassifikationssystem</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Int. Cl.⁴</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">A 61 M; A 61 F.</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</p>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int. Cl. ⁴	A 61 M; A 61 F.														
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole																			
Int. Cl. ⁴	A 61 M; A 61 F.																			
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Art*</th> <th style="width: 60%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 30%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Betr. Anspruch Nr. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">FR, A, 2387659 (A.R.M.I.N.E.S.) 17. November 1978 siehe Seite 6, Zeile 2 - Seite 8, Zeile 30 --</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">1,2,9,10</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">FR, A, 2298832 (ALBISSER et al.) 20. August 1976 siehe die Patentansprüche --</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">1,2,9,10</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">FR, A, 2557445 (SALZSIEDER et al.) 5. Juli 1985 --</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">EP, A, 0040592 (RODLER) 25. November 1981 --</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">EP, A, 0098592 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 18. Januar 1984 -----</td> <td></td> </tr> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	X	FR, A, 2387659 (A.R.M.I.N.E.S.) 17. November 1978 siehe Seite 6, Zeile 2 - Seite 8, Zeile 30 --	1,2,9,10	X	FR, A, 2298832 (ALBISSER et al.) 20. August 1976 siehe die Patentansprüche --	1,2,9,10	A	FR, A, 2557445 (SALZSIEDER et al.) 5. Juli 1985 --		A	EP, A, 0040592 (RODLER) 25. November 1981 --		A	EP, A, 0098592 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 18. Januar 1984 -----	
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³																		
X	FR, A, 2387659 (A.R.M.I.N.E.S.) 17. November 1978 siehe Seite 6, Zeile 2 - Seite 8, Zeile 30 --	1,2,9,10																		
X	FR, A, 2298832 (ALBISSER et al.) 20. August 1976 siehe die Patentansprüche --	1,2,9,10																		
A	FR, A, 2557445 (SALZSIEDER et al.) 5. Juli 1985 --																			
A	EP, A, 0040592 (RODLER) 25. November 1981 --																			
A	EP, A, 0098592 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 18. Januar 1984 -----																			
<div style="font-size: x-small;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div>																				
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. März 1987 </td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 23 APR 1987 </td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt </td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten M. VAN MOL </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. März 1987	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 23 APR 1987	Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten M. VAN MOL														
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. März 1987	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 23 APR 1987																			
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten M. VAN MOL																			

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN¹

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☒ Ansprüche Nr. 3-8 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Siehe PCT Regel 39.1(iv):
Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostizierverfahren.
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6,4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG²

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/DE 86/00529 (SA 15721)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 06/04/87

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2387659	17/11/78	DE-A- 2817617	26/10/78
		JP-A- 53132198	17/11/78
		US-A- 4206755	10/06/80
		GB-A- 1599241	30/09/81
FR-A- 2298832	20/08/76	DE-A- 2601893	29/07/76
		AU-A- 1032476	21/07/77
		GB-A- 1498332	18/01/78
		CA-A- 1040271	10/10/78
		JP-A- 51125993	02/11/76
		SE-A- 7600588	23/07/76
FR-A- 2557445	05/07/85	GB-A- 2153081	14/08/85
		DE-A- 3435647	11/07/85
		JP-A- 60227764	13/11/85
EP-A- 0040592	25/11/81	DE-A, C 3018641	19/06/81
		US-A- 4457751	03/07/84
EP-A- 0098592	18/01/84	EP-A- 0099508	01/02/84
		JP-A- 59008968	18/01/84
		US-A- 4515584	07/05/85
		US-A- 4636144	13/01/87
		JP-A- 59016445	27/01/84
		JP-A- 59014857	25/01/84

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

S MD 0180215

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.